ITEM 326 : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIENS

AINS = ensemble des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse de prostaglandine, par inhibition des cyclo-oxygénases (Cox)
- AINS classiques : **aspirine dose anti-inflammatoire** (**> 500 mg/j**), **ibuprofène, fénoprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac**
- Inhibiteur sélectif de la Cox1 plaquettaire : **aspirine à dose anti-agrégante** (**< 300 mg/j**)
- Inhibiteur préférentiel de la Cox2 : **célécoxib** (Celebrex®), **parécoxib** (Dynastat®), **étoricoxib** (Arcoxia®)

Physiologie

Prostaglandines = **éicosanoïdes** d'action locale, mais de distribution quasi-ubiquitaire
- Synthèse à partir de l'**acide arachidonique**, issu des **phospholipides membranaires** grâce à la **Cox**
- **Cox1** = rôle physiologique :
  . **Cytoprotection de la muqueuse gastrique**
  . **Préservation de la fonction rénale**
  . Production de **thromboxane A2** (vasoconstrictive et pro-agrégante) par les **plaquettes**
- **Cox2** = rôle pathologique :
  . **Fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire**
  . En partie bénéfique : **fonction rénale, cicatrisation, ovulation**…
  . Synthèse de **prostacycline** (vasodilatatrice et antiagrégant) par les **cellules endothéliales**

Effets

- **Action antipyrétique** : ↘ la fièvre, quelle qu'en soit l'origine (infectieuse, inflammatoire, néoplasique)
➝ Une diminution de température peut être observée même en l'absence de fièvre (à l'inverse du paracétamol)
- **Action antalgique** :
  .**Aigu** : douleur dentaire, post-opératoire, post-trauma, céphalée, migraines, colique néphrétique…
  . **Chronique** : affection rhumatologique dégénérative, douleur néoplasique…
- **Action anti-inflammatoire** : principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, généralement à posologie plus élevée que l'effet antipyrétique et antalgique
- **Action anti-agrégante** : tous les AINS interfèrent avec la fonction plaquettaire

Voie

- **Voie générale :** voie orale, voie rectale, voie intramusculaire (en contexte d'urgence), ou voie intraveineuse
- **Voie locale** (gels ou pommades) : soulagement des douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, ou une arthrose de petites articulations ➝ risque d'hypersensibilité locale, voire générale (faible passage systémique)

PK

- **Résorption :** acide faible lipophile, pic plasmatique atteint en 30 minutes à 2h, retardée par l'alimentation
- **Diffusion** : **fixation forte à l'albumine > 90%**
- **Métabolisme hépatique** en métabolite inactif puis **élimination rénale** (majoritaire) ou **fécale**

Demi-vie

Courte < 6h	Intermédiaire 10-18h	Longue > 24h	Libération prolongée
- **Kétoprofène** Profénid®	- Sulindac	- Phénylbutazone	- **Indométacine**
- **Ibuprofène**	- **Naproxène**	- Piroxicam	- **Kétoprofène LP**
- Acide niflumique	- Naproxène sodique	- Ténoxicam	- **Diclofénac LP**
- **Diclofénac** Voltarène®	- Etodolac		
- Nimésulide	- Méloxicam		
- Flurbiprofène			
- Fénoprofène			
- Acide tiaprofénique			
- Alminoprofène			

Effets indésirables

Digestif

- Troubles digestifs (fréquent, résolutif à l'arrêt) : **dyspepsie**, **gastralgie**, **nausées**, **diarrhée**
- **Ulcération du grêle**
- **Oesophagite**

Ulcère gastro-duodénal

- **Asymptomatique** dans 50% des cas
- **Symptomatique**, simple ou compliqué (hémorragie, perforation) : 2 à 4 cas/100 patients-années pour les AINS classiques, ↘ du risque de **50%** avec les coxibs
- FdR :
  . Posologie élevée ou association d'AINS
  . Age > 60 ans
  . Antécédents d'ulcère gastroduodénal
  . Prise concomitante d'anticoagulant, corticoïdes ou antiagrégant
  . Autres : *H. pylori*, polyarthrite rhumatoïde

➝ Prescription associée d'**IPP** à demi-dose (ou **oméprazole** pleine dose) en cas de FdR

Allergie

- **Allergie aux AINS : prurit, éruption, stomatite, rhinite, bronchospasme** et plus rarement **œdème de Quincke**, voire **choc anaphylactique**, **syndrome de Stevens-Johnson** ou **syndrome de Lyell**

➝ **Syndrome de Widal** : asthme + polypose naso-sinusienne + allergie à l'aspirine

Rénal

- **IRA fonctionnelle** (↘ perfusion rénale avec ↘ DFG par ↘ synthèse de prostaglandine vasodilatatrice et vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule rénal) : dans la 1ère semaine de traitement, réversible à l'arrêt, principalement sur terrain prédisposé (sujet âgé, IRC, déshydratation, régime sans sel, diurétique, IEC/ARA2)
- **Rétention hydro-sodée** : OMI, HTA, décompensation d'insuffisance cardiaque
- **Hyporéninisme-hypoaldostéronisme** (sur IRC ou favorisée par les IEC) : **hyperkaliémie, hyponatrémie**
- **Néphropathie glomérulaire** : en moyenne après 6 mois de traitement, réversible à l'arrêt
- **Néphropathie tubulo-interstitielle allergique** : en début de traitement

Effets indésirables	Cardio-vasculaire	- **Accident thrombotique** (IDM, AVC) : notamment pour les coxibs, risque existant pour tous les AINS sauf aspirine à dose anti-agrégante (élevé pour le diclofénac, faible pour le naproxène), lors d'une prescription au long cours **- HTA**
	Gynéco-obstétrique	- **Risque tératogène** en début de grossesse : contre-indiqué au 1er trimestre (sauf aspirine à faible dose) - Risque en fin de grossesse : . **Activité tocolytique** (retard de l'accouchement) . Risque de **fermeture prématurée du canal artériel** et d'**insuffisance rénale fœtale/néonatale** à partir du 6ème mois - **Contre-indiqué en cas d'allaitement**
	Autres	- Troubles neurosensoriels : **céphalées, vertiges, acouphènes**… **- Hépatite médicamenteuse allergique** ou **toxique**
Contre-indication	Absolue	- Allergie - **Grossesse > 24 SA** et **allaitement** - **Insuffisance hépatique** ou **rénale** sévère - **Insuffisance cardiaque** sévère - **Ulcère gastroduodénal** évolutif ou **saignement digestif** non exploré - **Coagulopathie** constitutionnelle ou acquise
	Relative	- Antécédent d'ulcère gastroduodénal ou RGO sévère - Néphropathie ou insuffisance rénale - Age **> 70 ans** - Asthme - MICI - AVK, antiagrégant plaquettaire - Méthotrexate - Eruption fébrile de l'enfant (varicelle : risque de syndrome de Reye)
	Spécifiques aux coxibs	- Antécédents cardiovasculaire : insuffisance cardiaque congestive (NYHA 2 à 4), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique, atcd d'AIT/AVC - **Célécoxib, parécoxib** : allergie aux sulfamides - **Célécoxib** : femme en âge de procréer sans contraception efficace (tératogène) - **Etoricoxib** : HTA non contrôlée
Modalités de prescription	→ Choix de l'AINS : selon le profil de sécurité d'emploi et les facteurs de risque individuels du patient - En cure courte pour le traitement des douleurs aiguës - Posologie antalgique inférieure à la posologie anti-inflammatoire	
	Indications	- **AINS hors liste** (faiblement dosés, sans ordonnance) : traitement symptomatique des affections douloureuses ou fébriles en automédication - **AINS de liste 2** : traumatologie (entorse), ORL et stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), gynécologie (dysménorrhée primitive, ménorragie fonctionnelle), urologie (colique néphrétique), états fébriles - **Autres AINS de liste 1** : affections rhumatologiques douloureuses ou invalidantes (rhumatisme inflammatoire aiguë ou chronique, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgie aiguë) - **Phénylbutazone** (liste 1) : accès microcristallins, poussées aiguës de rhumatismes articulaires (durée < 7 jours), spondylarthropathie inflammatoire après échec d'autres AINS → peu prescrit en pratique
	Précautions	- **Dose** et **durée minimale** - **Patient à risque digestif** (> 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodénal, traitement anticoagulant) : **coxib** ou association à un **IPP** (lansoprazole, oméprazole) ou au **misoprostol** (prostaglandine de synthèse) - Arrêter le traitement et consulter si : signes d'alertes digestifs, rénaux (oligurie, prise de poids rapide) ou cutanéo-muqueux
	Surveillance	- Clinique : **PA, épigastralgie, symptômes digestifs, manifestations cutanées** (souvent durant le 1er mois) - Contrôle dans les jours suivant l'introduction : **INR** si AVK, **PA** si antihypertenseur, **lithémie**, **créatininémie** et **diurèse** si risque rénal, **état cardio-pulmonaire** si insuffisant cardiaque